

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



JPW

PATENT  
2503-1083

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

in re application of

MARCHESINI et al.

Application No. 10/802,760

Filed March 18, 2004

APPARATUS FOR THE CHARACTERISATION OF PIGMENTED SKIN LESIONS

CLAIM TO PRIORITY

Assistant Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

May 26, 2004

Sir:

Applicant(s) herewith claim(s) the benefit of the priority filing date of the following application(s) for the above-entitled U.S. application under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
ITALY	MI2003 A 000541	March 20, 2003

Certified copy(ies) of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

Respectfully submitted,

YOUNG & THOMPSON

*Benoît Castel*

Benoît Castel, Reg. No. 35,041  
745 South 23<sup>rd</sup> Street  
Arlington, VA 22202  
Telephone (703) 521-2297  
Telefax (703) 685-0573  
(703) 979-4709

BC/psf

Attachment(s): 1 Certified Copy(ies)

11091

MODULARIO  
LCA - 101

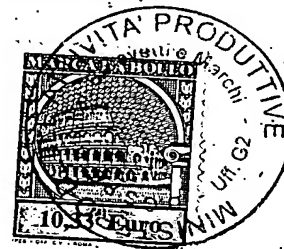


Mod. C.E. - 1-4-7

*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2003 A 000541



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Roma, li 29 APR. 2004

IL FUNZIONARIO

*Paola Di Cintio*

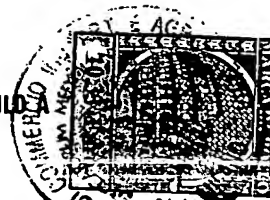
D.ssa Paola DI CINTIO

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI  
 Residenza Milano codice 04376350155  
 2) Denominazione MHT S.r.l. SR  
 Residenza Verona codice 02299640231

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.  
 via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scd) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

"Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute"

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome Marchesini Renato Angelo 1) Carrara Mauro 3)  
 2) Tomatis Stefano Maria 4) Berner Markus

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione \_\_\_\_\_ tipo di priorità \_\_\_\_\_ numero di domanda \_\_\_\_\_ data di deposito \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 1) \_\_\_\_\_ 2) \_\_\_\_\_

allegato  
S/R

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RICERCA COLTIVE DI MICROORGANISMI

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

Doc. 1) 1 es. PROV n. pag. 24 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....  
 Doc. 2) 1 PROV n. tav. 09 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
 Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riordinamento procura generale .....  
 Doc. 4) 0 RIS designazione inventore .....  
 Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
 Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

Duecentonovantuno/80#

COMPILATO IL

20/03/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Banfi Paolo

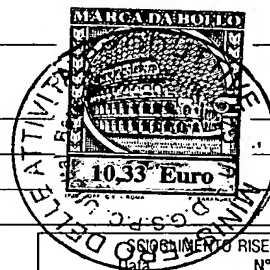
obbligatorio

CONTINUA SI/NO

NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI



CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000541

Reg. A.

L'anno DUEMILATRE

il giorno VENI

del mese di MARZO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositando in duplice copia, e allegando 09 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

\_\_\_\_\_

IL DEPOSITANTE

Danielle Jada

dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI



M. CORTONESI

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA **MI2003A 000541**

REG. A

DATA DI DEPOSITO **29/03/2003**

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

## D. TITOLO

**"Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute"**

## L. RIASSUNTO

Si descrive un apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute che comprende uno strumento per l'acquisizione di una pluralità di immagini della lesione ripresa con illuminazione a differenti lunghezze d'onda, mezzi in grado di segmentare e parametrizzare ciascuna di dette immagini, mezzi atti ad estrapolare una serie di dati da dette immagini e a fornirli in ingresso ad un sistema a rete neurale, mezzi atti a confrontare i risultati elaborati da detta rete neurale con i risultati ottenuti a seguito di una analoga elaborazione di una casistica nota e mezzi atti a variare il peso di ciascun parametro fornito alla rete neurale in funzione di detti risultati.

## M. DISEGNO

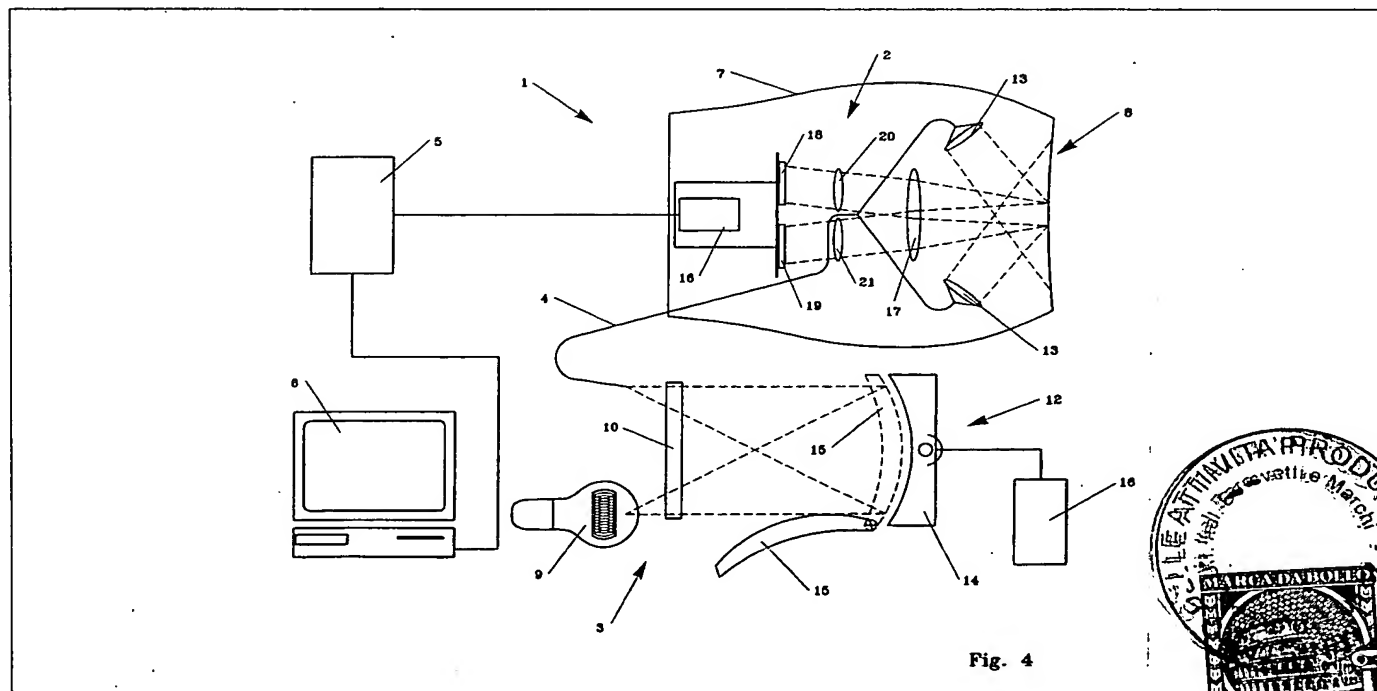


Fig. 4

6911 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

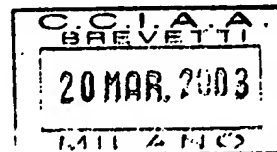
PB/mc **“APPARECCHIO PER LA CARATTERIZZAZIONE DI LESIONI  
PIGMENTATE DELLA CUTE”**

**MI 2003 A 0 0 0 5 4 1**

a nome : **1. ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA  
DEI TUMORI;**

**2. MHT S.r.l.**

con sede in: 1. Milano; 2. Verona



\* \* \*

La presente invenzione propone un apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute destinato ad essere di ausilio al medico nella diagnostica di lesioni cutanee pigmentate e, in particolare, melanomi o simili.

L'apparecchio comprende uno strumento per l'acquisizione di una pluralità di immagini della lesione ripresa con illuminazione a differenti lunghezze d'onda, mezzi in grado di segmentare e parametrizzare ciascuna di dette immagini, mezzi atti ad estrapolare una serie di dati da dette immagini e a fornirli in ingresso ad un sistema a rete neurale, mezzi atti a confrontare i risultati elaborati da detta rete neurale con i risultati ottenuti a seguito di una analoga elaborazione di una casistica nota e mezzi atti a variare il peso di ciascun parametro fornito alla rete neurale in funzione di detti risultati.

L'apparecchio è in grado allora di fornire un parametro che permette di classificare la lesione in una delle categorie quali ad esempio "probabile melanoma", "caso sospetto", "caso dubbio", "probabile non melanoma", normalmente utilizzate nella diagnostica clinica.

E' ben nota l'importanza di una diagnosi precoce dei tumori, fra i quali i tumori dell'epidermide.

Nel caso specifico dei tumori dell'epidermide quali i melanomi, la diagnosi precoce si basa sull'osservazione visiva di una serie di caratteristiche della lesione fra le quali, negli anni, hanno assunto particolare importanza la Asimmetria della lesione, il frastagliamento dei Bordi, il Colore e la Dimensione (A B C D).

Si tratta però, come è ben facile comprendere, di parametri oggetto di una valutazione soggettiva da parte del medico, per cui il risultato è fortemente influenzato, oltre che dalla capacità e dall'esperienza del medico, anche da fattori contingenti quali le condizioni di illuminazione o simili.

La moderna tecnologia ha poi messo a disposizione dei clinici strumentazioni sofisticate che permettono di riprendere immagini ingrandite della lesione in diverse condizioni, ma nonostante questo la valutazione e la conseguente classificazione della lesione sono sempre affidate all'esperienza del medico, la cui valutazione è soggetta ad una impressione visiva che a sua volta può variare in funzione delle differenti condizioni del momento.

Fra i moderni sistemi messi a disposizione dalla tecnica vi sono la microscopia ad epiluminescenza, metodi spettrofotometrici e la ripresa di immagini ai raggi infrarossi.

Le caratteristiche della lesione quali la frastagliatura dei bordi, il colore e/o la presenza di zone di colore più scuro ecc. sono tutti parametri che variano in misura maggiore o minore in presenza di una patologia e permettono al medico di effettuare una valutazione sulla appartenenza o meno della lesione alla categoria dei melanomi.

La tecnica di acquisizione di immagini digitali della lesione con valutazione della riflettanza in diverse condizioni di illuminazione, permette di determinare i

vari parametri quali la quantità di sangue cutaneo, la pigmentazione, la presenza di melanina, che in presenza di stati patologici presentano caratteristiche ottiche differenti, che possono essere caratteristiche di un melanoma.

Le recenti tecniche di elaborazione computerizzata dell'immagine della lesione permettono di appurare le caratteristiche morfologiche della stessa, di studiarne la struttura, la conformazione della rete vascolare o la presenza di eventuali aggregati di cellule, tutti parametri di estrema di utilità per appurare l'eventuale esistenza o meno di un melanoma.

Per quanto utili però si possano rivelare questi sistemi, l'aiuto che ci offrono è comunque sempre limitato, dal momento che non sono in grado di migliorare la capacità di valutazione del medico, né di consentirgli di lavorare in condizioni standardizzate, per cui la valutazione soggettiva del medico è sempre basata sulla sua esperienza personale e la diagnosi precoce dei melanomi è sempre soggetta ad una elevata percentuale di errore, anche da parte di medici esperti,

In questo settore si inserisce ora la presente invenzione, la quale propone un apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate cutanee, atto a fornire al medico una informazione utile a classificare la lesione assegnandola ad una tipologia di un gruppo di tipologie che va ad esempio dal probabile non melanoma, al caso dubbio, al caso di probabile melanoma.

L'apparecchio secondo l'invenzione si basa sull'uso di un sistema a reti neurali.

L'apparecchiatura comprende uno strumento in grado di acquisire una serie di immagini della lesione ripresa con illuminazione a lunghezze d'onda differenti, ad elaborare dette immagini per estrarre i descrittori della lesione, mezzi atti a ridurli ad un numero limitato di descrittori tali però da conservare



quasi completamente la varianza totale dei dati, mezzi atti a confrontare questi dati con una serie di dati memorizzati in precedenza e relativi all'analisi di una serie di lesioni, per estrapolare un valore indicativo di una tipologia di stato patologico, oltre che di mezzi per ricalibrare ciclicamente il sistema.

Per una migliore comprensione dell'invenzione si farà ora riferimento alla seguente descrizione dell'apparecchiatura secondo l'invenzione e delle relative modalità operative, fornita con riferimento ai disegni allegati in cui:

- la fig. 1 è uno schema a blocchi del sistema di acquisizione delle immagini digitali con l'apparecchio secondo l'invenzione;
- la fig. 2 è uno schema a blocchi del metodo di funzionamento dell'apparecchiatura per l'elaborazione e la classificazione delle lesioni cutanee pigmentate;
- la fig. 3 è la rappresentazione schematica del modello di analisi dinamica delle immagini effettuata con l'apparecchio secondo l'invenzione;
- la fig. 4 illustra in maniera schematica un apparato secondo l'invenzione;
- la fig. 5 è lo schema della rete neurale in un'apparecchiatura secondo l'invenzione;
- la fig. 6 illustra una curva dinamica per la classificazione di una lesione;
- le figure da 7a a 7f illustrano diverse curve dinamiche ottenute variando uno alla volta i diversi descrittori;
- la fig. 8 è un istogramma che rappresenta i valori di pericolosità di una lesione;



- la fig. 9 è un esempio di curva dinamica di un lesione classificata come melanoma;
- le figure da 10a a 10f illustrano altrettante curve dinamiche;
- la fig. 11 mostra un esempio di distribuzione della determinazione dei vari descrittori.

Con riferimento alla figura 4, l'apparecchio secondo l'invenzione comprende una sonda 1 provvista di un sistema di ripresa 2 per riprendere l'immagine della lesione, che viene illuminata da un dispositivo 3 che verrà meglio descritto nel seguito, collegato alla sonda 1 tramite un cavo a fibre ottiche 4. La sonda è poi collegata, attraverso un'interfaccia 5, ad un computer 6 a sua volta implementato con una rete neurale.

Quest'ultima può essere costituita sia da dispositivi hardware che da programmi, ove un gruppo di elementi inizia con l'aver un collegamento casuale o impostato in base a criteri predeterminati; la rete è poi addestrata a riconoscere una configurazione rinforzando i segnali che conducono al risultato corretto e indebolendo quelli errati o inefficienti; in questo modo la rete "ricorda" questa configurazione e la applica nell'elaborare nuovi dati realizzando così una sorta di autoapprendimento.

La sonda 1 è assemblata all'interno di un corpo 7 che presenta una imboccatura 8 sagomata in modo da poterla appoggiare alla cute del paziente, attorno alla lesione da verificare.

Il dispositivo di illuminazione comprende una sorgente di luce 9, un filtro 10 per la eliminazione delle radiazioni blu e ultraviolette, uno specchio concavo 15, un separatore di colore 12 oltre ad un gruppo ottico 13 per la distribuzione uniforme della luce sulla zona della lesione da riprendere.

La lampada 9 può essere ad esempio una lampada alogena oppure una lampada allo xeno.

La finestra di acquisizione 8 della sonda può essere corredata di alcuni puntali che permettono di adattare meglio la superficie della zona da sottoporre allo studio e che consente di disporre la sonda preferibilmente in posizione ortogonale alla superficie cutanea, per una migliore acquisizione dell'immagine da parte dei sistemi presenti nella sonda.

Il separatore di colore 12 comprende un motore passo-passo 16 il quale pone in rotazione attorno al proprio asse uno specchio concavo 14 che presenta una griglia di diffrazione.

Un secondo specchio concavo 15, senza griglia di diffrazione, è disposto fra il filtro 10 e lo specchio 14 e può essere ruotato, tramite dispositivi non illustrati in figura, fra una posizione illustrata in figura con linea a tratti, nella quale riceve e riflette l'illuminazione, ed una posizione illustrata con linea continua, nella quale non interferisce con il percorso della luce.

Lo specchio con griglia di diffrazione 14 permette di scomporre la luce della lampada 9 in una serie di bande spettrali a lunghezza d'onda  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  ..... preselezionate.

Lo specchio 15 viene invece portato in posizione per acquisire una immagine a colori della stessa zona, mediante una telecamera 16, preferibilmente del tipo a tre sensori, provvista di un obiettivo 17.

Al fascio di fibre ottiche 4 che dirige la luce verso la zona da riprendere viene impartita, in prossimità dell'estremità terminale, una configurazione ad anello in modo che le fibre si dispongano tutte attorno all'obiettivo 17 della telecamera ed illuminino con la maggiore uniformità possibile la zona di ripresa.

Una serie di gruppi ottici 13 servono a meglio distribuire la luce.

Il sistema di rilevamento comprende la telecamera con un sensore 18 per le riprese monocromatiche, sensibile agli infrarossi e un secondo sensore o preferibilmente una terna di sensori 19 per la ripresa RGB.

Il gruppo ottico costituito dall'obiettivo è schematicamente rappresentato dalla lente 17 e da 2 ulteriori lenti 20 e 21; è chiaro però che si tratta di una schematizzazione e che il gruppo ottico può essere anche di tipo complesso.

I sensori 18 e 19 sono costituiti preferibilmente da sensori di tipo CCD e sono entrambi collegati all'interfaccia 5 e, attraverso di questa, al computer 6.

Il complesso comprenderà anche, vantaggiosamente, una sorgente di luce calibrata, non illustrata in figura, per la taratura del dispositivo e in particolare per la cosiddetta "taratura del bianco" da effettuare prima di ogni serie di riprese, in particolare prima delle riprese RGB.

Per riprendere l'immagine di una lesione si tara dapprima il dispositivo leggendo una superficie illuminata con una luce calibrata, in modo che l'elettronica del dispositivo tarì le curve di lettura dei sensori secondo una tecnologia nota.

A questo punto l'apparecchio è pronto ed è possibile riprendere le immagini della lesione, appoggiando la sonda all'epidermide, in modo che la lesione resti compresa all'interno della finestra di lettura 8.

Le letture in luce monocromatica vengono effettuate rimuovendo lo specchio 15, in modo che la luce proveniente dalla lampada 9 venga riflessa dallo specchio con la griglia di diffrazione 14.

Per mezzo del motore 16 si ruota lo specchio 14 dell'angolo necessario

affinché venga riflessa la luce avente la lunghezza d'onda prescelta, luce che attraverso il cavo di fibre ottiche 14 va ad illuminare la zona da riprendere.

L'immagine viene ripresa dall'obiettivo 17 che la trasferisce al sensore 18 e da qui, attraverso l'interfaccia 5, va al computer 6 per la memorizzazione e le successive elaborazioni.

Si effettuano una successione di riprese variando di volta in volta l'angolazione dello specchio a griglie di diffrazione 14 e quindi la lunghezza d'onda della luce che va ad illuminare la lesione.

Vantaggiosamente nel caso specifico il dispositivo sarà previsto per poter effettuare riprese con una luce a lunghezza d'onda compresa fra 480 e 1000 nanometri.

Si ruota poi lo specchio 15 per riflettere tutta la luce proveniente dalla lampada 9 senza limitare la banda della lunghezza d'onda, per effettuare una ripresa RGB tramite il secondo sensore 19.

Per completezza di descrizione sarà ora fornita, qui di seguito, la descrizione corredata di esempi, dell'utilizzazione dell'apparecchio secondo l'invenzione per la caratterizzazione di una lesione pigmentata della cute nella diagnosi di melanomi.

Per l'utilizzazione dell'apparecchiatura si fornisce prima alla rete neurale una serie di istruzioni preliminari, ad esempio memorizzando i dati già acquisiti in relazione ad un certo numero di lesioni delle quali si conoscono anche i risultati istologici.

Le informazioni relative ad esempio alle dimensioni, alla frastagliatura del contorno, al colore delle lesioni ecc. vengono memorizzate e sulla base di queste informazioni la macchina, mediante un algoritmo implementato in base



a questi dati già noti, è in grado di effettuare una prima classificazione di nuove lesioni.

Il funzionamento dell'apparecchio per la caratterizzazione oggettiva di una nuova lesione è rappresentato schematicamente nel diagramma a blocchi di figura 1.

Per procedere, una volta effettuata la taratura dello strumento, si appoggia la sonda sulla lesione e se ne acquisisce l'immagine digitale.

A questo scopo si effettua una prima acquisizione in formato RGB, poi si acquisiscono e registrano successivamente diverse immagini – nel caso specifico 15 immagini – della stessa lesione illuminata da luce avente altrettante differenti lunghezze d'onda, determinate tramite una opportuna rotazione dello specchio con griglia di diffrazione 14.

L'acquisizione avviene sia nel campo della radiazione visibile che in quello dell'infrarosso con elaborazione separata di ciascuna immagine.

Per ogni immagine monocromatica si ricavano una serie di parametri che si ritiene possano essere significativi per determinare se si è o meno in presenza di un melanoma.

Ad esempio si può replicare il criterio clinico più utilizzato, cosiddetto A B C D.

Da ciascuna immagine si ricavano una serie di parametri fra cui dimensione, variegatura, riflettanza nella zona della luce visibile, riflettanza all'infrarosso, presenza di eventuali macchie scure e rapporto fra la superficie delle aree scure e la rimanente parte della lesione.

Si ottengono quindi numerose variabili il cui numero viene poi ridotto attraverso una opportuna analisi statistica, ad esempio analisi fattoriale, che

permette di selezionare un numero limitato di variabili, ad esempio tre per ogni descrittore, le quali però conservano oltre l'85% e preferibilmente almeno il 95% della varianza. Queste sono le variabili che vengono poi fornite in ingresso alla rete neurale.

In sostanza, a seguito dell'elaborazione delle immagini vengono estratti una serie di descrittori di ogni lesione, ridotti successivamente ad un numero di sei:  $\{i_1, i_2, \dots, i_6\}$ . Questi sei descrittori, dati in ingresso alla rete neurale, permettono di classificare la lesione. Questo avviene a seguito del confronto tra il risultato  $n$  in uscita dalla rete ed il valore della soglia di classificazione  $s$  precedentemente ottenuto con l'istruzione della rete neurale e la determinazione dei pesi di connessione tra i neuroni.

I valori dei descrittori  $i_1, i_2, \dots, i_6$  vengono riespressi in termini compresi tra 0 ed 1 secondo la seguente procedura di normalizzazione lineare.

Per ogni singolo descrittore  $i_1(1), i_1(2), i_1(3), \dots$  vengono scelti il valore minimo ed il valore massimo tra tutti quelli delle lesioni  $m=1, 2, 3, \dots$  acquisite in precedenza:

$i_{1,\min} = \min_m (\{i_1(m)\})$	$i_{1,\max} = \max_m (\{i_1(m)\})$
$i_{2,\min} = \min_m (\{i_2(m)\})$	$i_{2,\max} = \max_m (\{i_2(m)\})$
$i_{3,\min} = \min_m (\{i_3(m)\})$	$i_{3,\max} = \max_m (\{i_3(m)\})$
$i_{4,\min} = \min_m (\{i_4(m)\})$	$i_{4,\max} = \max_m (\{i_4(m)\})$
$i_{5,\min} = \min_m (\{i_5(m)\})$	$i_{5,\max} = \max_m (\{i_5(m)\})$
$i_{6,\min} = \min_m (\{i_6(m)\})$	$i_{6,\max} = \max_m (\{i_6(m)\})$

Esempio: siano state acquisite 100 lesioni differenti di dimensioni comprese tra  $10mm^2$  e  $150mm^2$  e sia  $i_6$  il descrittore relativo alla dimensione

della lesione, allora  $i_{6,\min} = 10$  e  $i_{6,\max} = 150$ .

Ogni valore dei descrittori  $i_1, i_2, \dots, i_6$  a questo punto viene trasformato nei nuovi valori  $i'_1, i'_2, \dots, i'_6$  secondo le equazioni lineari:

$$\begin{aligned} i'_1(m) &= \frac{i_1(m)}{i_{1,\max} - i_{1,\min}} + \frac{i_{1,\min}}{i_{1,\min} - i_{1,\max}} \\ i'_2(m) &= \frac{i_2(m)}{i_{2,\max} - i_{2,\min}} + \frac{i_{2,\min}}{i_{2,\min} - i_{2,\max}} \\ i'_3(m) &= \frac{i_3(m)}{i_{3,\max} - i_{3,\min}} + \frac{i_{3,\min}}{i_{3,\min} - i_{3,\max}} \\ i'_4(m) &= \frac{i_4(m)}{i_{4,\max} - i_{4,\min}} + \frac{i_{4,\min}}{i_{4,\min} - i_{4,\max}} \\ i'_5(m) &= \frac{i_5(m)}{i_{5,\max} - i_{5,\min}} + \frac{i_{5,\min}}{i_{5,\min} - i_{5,\max}} \\ i'_6(m) &= \frac{i_6(m)}{i_{6,\max} - i_{6,\min}} + \frac{i_{6,\min}}{i_{6,\min} - i_{6,\max}} \end{aligned}$$

Si verifica immediatamente che  $i'_{1,\max}=1$ ;  $i'_{1,\min}=0$ ,  $i'_{2,\max}=1$ ;  $i'_{2,\min}=0, \dots$

Esempio: tutti i valori di dimensione citati nel caso dell'esempio precedente vengono riespressi secondo l'equazione:

$$i'_6(m) = \frac{i_6(m)}{140} - \frac{1}{14}$$

dalla quale si verifica subito che  $i'_{6,\max}=1$  e  $i'_{6,\min}=0$ ; tutti i valori di dimensione compresi tra il minimo ed il massimo sono riespressi nell'intervallo tra 0 ed 1.

Viene quindi generato e salvato in memoria un *archivio dati* contenente i valori dei descrittori normalizzati  $\{i'_1, i'_2, \dots, i'_6\}$  relativi a tutte le immagini delle lesioni acquisite in precedenza, l'immagine a colori  $I$  di ogni lesione e la rispettiva classificazione istologica  $h$  (NM: non-melanoma o CM: melanoma).



$m=1$	$i'_1(1)$	$i'_2(1)$	$i'_3(1)$	$i'_4(1)$	$i'_5(1)$	$i'_6(1)$	$I(1)$	$h(1)$
$m=2$	$i'_1(2)$	$i'_2(2)$	$i'_3(2)$	$i'_4(2)$	$i'_5(2)$	$i'_6(2)$	$I(2)$	$h(2)$
$m=3$	$i'_1(3)$	$i'_2(3)$	$i'_3(3)$	$i'_4(3)$	$i'_5(3)$	$i'_6(3)$	$I(3)$	$h(3)$
...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...

Esempio: per la lesione  $m=25$  si avranno in archivio dati:

$m=25$	$i'_1(25)$	$i'_2(25)$	$i'_3(25)$	$i'_4(25)$	$i'_5(25)$	$i'_6(25)$	$I(25):$	<div>Immagine della lesione</div>	$h=CM$
	0.3285	0.2041	0.7460	0.4849	0.5364	0.3275			

### Analisi dinamica delle lesioni

Viene quindi effettuata una *analisi dinamica delle lesioni* che permette di valutare la pericolosità di ogni singolo descrittore elaborato, ovvero quanto una variazione del singolo possa essere pericolosa ai fini di una variazione di classificazione della lesione, nel caso questa venga classificata come non-melanoma. Nel caso invece la lesione venga classificata come melanoma, l'analisi dinamica permette di valutare quanto ognuno dei singoli descrittori sia stato determinante per ottenere tale classificazione. L'analisi dinamica delle lesioni consente inoltre di classificare le lesioni in un numero di classi anche maggiore di due (nel caso specifico le classi sono quattro: probabile non-melanoma, dubbio, sospetto e probabile melanoma).

### *Esempio di elaborazione di una lesione non-maligna*

L'analisi dinamica delle lesioni si basa sul seguente principio: vengono fissati a turno cinque dei sei valori dei descrittori in esame; il sesto viene invece fatto variare tra il minimo valore ed il massimo presenti in archivio dati ( $i'_{min}=0$  e  $i'_{max}=1$ , per ogni descrittore). Per ogni valore del sesto



descrittore simulato si valuta la risposta  $n$  che avrebbe fornito la rete neurale.

La figura 5 mostra l'insieme  $\{i_1, i_2, \dots, i_6\}$  dei valori assunti dai sei diversi descrittori, che nel caso specifico sono:

$i_1$ : presenza di sottoaree scure

$i_2$ : rapporto tra la superficie delle aree scure e la superficie totale della lesione

$i_3$ : variegatura

$i_4$ : riflettanza all'infrarosso

$i_5$ : riflettanza nella zona della luce rossa

$i_6$ : dimensione della lesione

Le quantità  $i'_1, i'_2, \dots, i'_6$  sono generate a seguito della normalizzazione degli  $i_1, i_2, \dots, i_6$ ,  $n$  è il valore in uscita dalla rete neurale e  $s$  è il valore della soglia di classificazione con il quale questo viene confrontato.

Lo schema della rete neurale di figura 5 rappresenta anche i valori di ingresso  $i_1, i_2, \dots, i_6$ , gli stessi valori normalizzati  $i'_1, i'_2, \dots, i'_6$  ed il valore di uscita  $n$ ; il valore di soglia è  $s=0.7760$

#### Analisi dinamica simulando il primo descrittore

Mantenendo fissati i descrittori  $i'_2, i'_3, i'_4, i'_5, i'_6$ , si osserva quindi come varia il valore  $n$  nel caso  $i'_1$  assuma un altro valore. Precisamente, vengono generati 1000 valori  $i'_{1,simul}$  equidistanti tra loro, compresi tra 0 ed 1; ogni insieme  $\{i_{1,simul}, i_2, i_3, i_4, i_5, i_6\}$  è posto in ingresso alla rete neurale e genera un valore  $n$  in uscita. Si ottiene così una curva, detta *curva dinamica*, del tipo mostrato in figura 6, ove i valori in ascissa sono moltiplicati per 100, e di cui ogni punto è generato da un valore di  $i_{1,simul}$  differente (curva A). Il cerchio C indica il punto corrispondente a  $i'_1=0.2540$ , valore vero del primo

descrittore della lesione. Essendo la quantità  $n$  associata ad  $i'$ , uguale a 1 ed  $s=0.7760$ , la lesione è classificata come non-melanoma, in quanto  $n>s$ .

Dal grafico si può immediatamente osservare come se  $i'$  fosse stato compreso tra la soglia  $a$  [da  $n>s$  ad  $n<s$ ] e la soglia  $b$  [da  $n<s$  ad  $n>s$ ] (zona a-b), il valore di  $n$  sarebbe stato minore del valore di soglia  $s$  e la lesione sarebbe stata classificata come melanoma.

#### Analisi dinamica simulando i restanti descrittori

Il procedimento illustrato in precedenza viene applicato anche ai restanti cinque descrittori delle lesioni, ottenendo per ogni descrittore simulato una curva dinamica differente. Un esempio di tali curve è rappresentato nelle figure da 7a a 7f.

#### Definizione di pericolosità ed istogramma di pericolosità

Alla luce delle curve dinamiche ottenute, si definiscono due quantità, dette *indice di pericolosità in caso di aumento del descrittore* e *indice di pericolosità in caso di diminuzione del descrittore*. Queste quantità indicano quanto una eventuale variazione del descrittore in esame possa determinare un cambiamento nella valutazione iniziale di non-malignità della lesione.

Si definiscono *pericolosità di aumento*  $p_{aum}$  del descrittore  $d$  (dove  $d$  nel caso specifico varia da 1 a 6):

$$\begin{cases} p_{aum}(d) = 1 - |i'_d - a| \text{ dove } i'_d < a \text{ ed } a \text{ è il più vicino valore della soglia tra } n>s \text{ ad } n<s \\ p_{aum}(d) = 0 \text{ se } i'_d > a \text{ oppure } a \text{ è inesistente} \end{cases}$$

e *pericolosità di diminuzione*  $p_{dim}$  del descrittore  $d$ :

$$\begin{cases} p_{dim}(d) = 1 - (i'_d - b) \text{ dove } i'_d > b \text{ e } b \text{ è il più vicino valore della soglia tra } n<s \text{ ad } n>s \\ p_{dim}(d) = 0 \text{ se } i'_d < b \text{ oppure } b \text{ è inesistente} \end{cases}$$

Si osserva dalle definizioni come minore sia la distanza (freccia  $p$ ) nelle figure 7a,b,c,d,e,f) tra il valore  $i'_d$  e una delle soglie  $a$  o  $b$ , maggiore è il valore di pericolosità associato a tale descrittore. I valori di pericolosità ottenuti possono essere tutti riassunti nell'istogramma rappresentato in figura 8 dove, al fine di assegnare ai singoli descrittori un valore di pericolosità discreto e compreso tra 0 e 10, i valori  $p$  sono stati riespressi secondo le semplici formule

$$p_{aum}^*(d) = \text{int}[10 \cdot p_{aum}(d)]$$

$$p_{dim}^*(d) = \text{int}[10 \cdot p_{dim}(d)]$$

Con "int" viene intesa la parte intera del risultato ottenuto entro le parentesi quadre.

La valutazione della pericolosità di variazione dei descrittori è di particolare interesse clinico: essa consente sia al medico che al paziente di sapere quali caratteristiche della lesione siano da tenere particolarmente sotto controllo e quale sia il loro grado di pericolosità.

#### Esempio di elaborazione di un melanoma

La procedura seguita per generare le curve dinamiche è la stessa anche nel caso di lesioni classificate come melanomi. Sono invece differenti le "informazioni" estratte da tali curve, in quanto la definizione di pericolosità non ha evidentemente più senso per lesioni classificate come melanomi. Un esempio di curva dinamica è mostrato in figura 9, che rappresenta un esempio di curva dinamica per una lesione classificata come melanoma;  $A(NM)$  e  $A(CM)$  rappresentano le aree circoscritte dalla curva dinamica e la retta orizzontale corrispondente al valore di soglia  $s$  della rete.

L'esempio di una serie di sei curve dinamiche relative ai diversi descrittori è dato nelle figure 10 a,b,c,d,e,f.

### Definizione di determinanza e distribuzione delle determinanze

Nel caso di una lesione classificata come melanoma non si parlerà quindi più di pericolosità, bensì di *determinanza*  $\delta(d)$  di ogni singolo descrittore. Essa indica quanto i valori assunti da ogni singolo descrittore  $d$  siano stati determinanti nella classificazione di malignità della lesione in esame. Per ogni descrittore questa è espressa da

$$\delta(d) = \delta_{aum}(d) + \delta_{dim}(d)$$

dove  $\delta_{aum}(d)$  e  $\delta_{dim}(d)$ , dette *determinanza di aumento del descrittore*  $d$  e *determinanza di diminuzione del descrittore*  $d$ , sono definite nel modo seguente:

*determinanza di aumento del descrittore*  $d$  (dove  $d$  nel caso specifico varia da 1 a 6):

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta_{aum}(d) = \frac{A(NM)}{A(CM)} \frac{1}{|i'_d - a|} \text{ dove } i'_d < a \text{ ed } a \text{ è il più vicino valore di soglia da } n < s \text{ ad } n > s \\ \delta_{aum}(d) = 0 \text{ se } i'_d > a \text{ oppure } a \text{ è inesistente} \end{array} \right.$$

*determinanza di diminuzione del descrittore*  $d$ :

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta_{dim}(d) = \frac{A(NM)}{A(CM)} \frac{1}{(i'_d - b)} \text{ dove } i'_d > b \text{ e } b \text{ è il più vicino valore di soglia da } n > s \text{ ad } n < s \\ \delta_{dim}(d) = 0 \text{ se } i'_d < b \text{ oppure } b \text{ è inesistente} \end{array} \right.$$

Si può osservare come il valore di determinanza  $\delta$  risulti tanto maggiore quanto minori sono le distanze di  $i'_d$  dalle eventuali soglie  $a$  e  $b$  e quanto maggiore è il rapporto tra le aree  $A(NM)$  e  $A(CM)$ .

Sia

$$D = \sum_{d=1}^6 \delta_{aum}(d) + \sum_{d=1}^6 \delta_{dim}(d)$$

allora le componenti della determinanza  $\delta_{aum}$  e  $\delta_{dim}$  possono essere riespresse mediante



$$\delta_{aum}^*(d) = \frac{\delta_{aum}(d)}{D}$$

$$\delta_{dim}^*(d) = \frac{\delta_{dim}(d)}{D}$$

affinché si ottenga il valore della determinanza *normalizzato*  $\delta^*$

$$\sum_{d=1}^6 \delta^*(d) = \sum_{d=1}^6 \delta_{aum}^*(d) + \sum_{d=1}^6 \delta_{dim}^*(d) = 1$$

e sia quindi possibile visualizzare la distribuzione di tali valori nel grafico mostrato in figura 12, che illustra un esempio di distribuzione della determinanza per i diversi descrittori della lesione in esame.

Oltre all'informazione sulla determinanza è altrettanto importante dal punto di vista clinico valutare *quale* variazione percentuale dei singoli descrittori avrebbe determinato una differente classificazione della lesione. Questo valore è rappresentato nelle curve dinamiche dalla distanza del valore "vero" del descrittore (cerchio sulla curva) dalle soglie  $b$  [da  $n > s$  a  $n < s$ ] ed  $a$  [da  $n < s$  a  $n > s$ ] più vicine. Nell'esempio trattato i valori che si ottengono sono mostrati nella seguente tabella:

	<b>aumento</b>	<b>diminuzione</b>
$i'_2$ : frazione nero	---	---
$i'_3$ : variegatura	---	<b>23%</b>
$i'_4$ : riflettanza rosso	<b>44%</b>	---
$i'_5$ : riflettanza IR	---	<b>45%</b>
$I'_6$ : dimensione	---	<b>23%</b>

Come si può osservare dal confronto dei dati presenti in tabella e quelli mostrati nel grafico in figura 11, le quantità riportate differiscono tra loro. Questo emerge in maniera evidente nel caso della dimensione: nonostante la distanza che la separa dalla zona delle lesioni non-maligne sia uguale a quella

della variegatura (vedi figure 10c,f), essa possiede una determinanza molto minore. Tale comportamento è dovuto al fatto che l'intervallo di valori che la variegatura assume per una classificazione di melanoma (da  $b$  a 100) è minore di quello della dimensione (da  $b$  a 100).

#### Classificazione delle lesioni in 4 o più differenti categorie

A completamento della trattazione svolta fino a questo punto, l'analisi dinamica permette di assegnare le lesioni ad un numero di classi anche maggiore di 2. Si fornisce di seguito un esempio di criterio per la classificazione delle lesioni in 4 categorie differenti, nello specifico: non-melanoma, dubbio, sospetto, melanoma.

Una lesione classificata originariamente non-melanoma dalla rete neurale viene classificata come *dubbia*, nel caso la pericolosità di aumento o diminuzione di almeno due descrittori sia maggiore di 0.8. Essendo tali descrittori prossimi alla soglia, nonostante la classificazione di non-malignità data dalla rete neurale, si preferisce assumere un atteggiamento cautelativo ed assegnare la lesione ad una categoria differente da "non-melanoma". In maniera analoga, una lesione classificata originariamente melanoma dalla rete neurale, viene assegnata alla categoria delle lesioni *sospette*, nel caso, osservando le curve dinamiche, la distanza dalla soglia del punto corrispondente alla lesione sia minore di 0.2 per almeno due descrittori.

Esempio: secondo questo criterio di classificazione, la lesione non-maligna vista precedentemente sarebbe classificata come *dubbia*, in quanto  $p_{aum}(1)=0.91$ ,  $p_{aum}(3)=0.85$ ,  $p_{aum}(6)=0.83$  (vedi figure 7a, c, f).

#### Confronto delle nuove lesioni con l'archivio dati

Come ogni modello di classificazione, anche i risultati forniti dalla rete

neurale dipendono dalla casistica con la quale questa è stata istruita. Minore è il numero di lesioni appartenenti alla casistica di istruzione (e memorizzate quindi nell'archivio dati), maggiore è la probabilità che una nuova lesione non sia "simile" ad alcuna delle lesioni precedentemente acquisite.

La quantificazione della *similarità*  $s$  tra una lesione  $m$  presente in archivio dati (caratterizzata dall'insieme dei descrittori  $\{i_1, i_2, \dots, i_6\}$ ) ed una nuova lesione ( $\{i_1^*, \dots, i_6^*\}$ ) può essere ottenuta mediante l'equazione

$$s(m) = \sqrt{\sum_{d=1}^6 (i_d'(m) - i_d^*)^2}$$

Tra tutte le lesioni in archivio dati, la lesione  $m$  "più simile" a quella acquisita è caratterizzata dal valore  $s$  minore, che verrà indicato con  $s^*$

$$s^* = \min_m [s(m)]$$

Si può definire a questo punto una quantità  $\alpha$ , detta *indice di atipia della lesione*, mediante l'equazione

$$\alpha = e^{s^* - \frac{\sigma}{N}}$$

dove  $\sigma$  è un valore di soglia prefissato ed  $N$  corrisponde al numero di lesioni presente in archivio dati. Minore è  $\alpha$ , maggiore è la similarità tra la lesione  $m$  e la nuova lesione. Nel caso si verifichi  $\alpha > 1$ , al termine dell'elaborazione della lesione verrà esplicitamente specificato: "Attenzione, lesioni simili non presenti in archivio dati" e la classificazione fornita andrà presa con un grado di cautela maggiore. Il valore mostrato dall'indice di atipia è comunque anche di interesse clinico, in quanto caratterizza appunto l'atipia della lesione in esame.

Lo studio della similarità delle lesioni può condurre ad un differente criterio di classificazione oppure ad un affinamento di quello descritto in



precedenza. Nel primo caso si può ad esempio decidere che, se vi è almeno un melanoma tra le dieci lesioni “più simili” alla nuova lesione acquisita, questa venga classificata come melanoma, indipendentemente dalla risposta della rete neurale.

Nel caso si voglia invece affinare la classificazione ottenuta mediante le reti neurali, è possibile unire i due criteri di classificazione secondo lo schema mostrato nella tabella seguente.

Risposta rete neurale	Similarità con melanoma	CLASSIFICAZIONE
probabile non-melanoma	No	probabile non-melanoma
probabile non-melanoma	Si	dubbio
dubbio	No	dubbio
dubbio	Si	sospetto
sospetto	No	sospetto
sospetto	Si	probabile melanoma
probabile melanoma	No	probabile melanoma
probabile melanoma	Si	probabile melanoma



### **RIVENDICAZIONI**

1. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute, caratterizzato dal fatto di prevedere:

- mezzi atti ad acquisire immagini della lesione, riprese con illuminazione a differenti lunghezze d'onda;
- mezzi atti a segmentare e parametrizzare ciascuna di dette immagini;
- mezzi atti ad estrapolare una serie di dati da dette immagini;
- mezzi atti a generare una rete neurale;
- mezzi atti a elaborare i dati relativi ad una serie di casi noti e a definire, in base a detta elaborazione, un valore di soglia;
- mezzi atti a fornire in ingresso alla rete neurale detti dati estrapolati da dette immagini;
- mezzi atti a confrontare i risultati elaborati da detta rete neurale con detto valore di soglia;
- mezzi atti a variare il peso di ciascun parametro fornito alla rete neurale, in funzione di detti i risultati.

2. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di prevedere:

- mezzi atti ad elaborare le immagini riprese con luce a differenti lunghezze d'onda per estrarre i descrittori della lesione;
- mezzi atti a ridurre il numero di detti descrittori tramite analisi fattoriale, così da selezionare un numero limitato di variabili che conservano almeno l'85% e preferibilmente almeno il 95% della varianza.

3. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute

secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di prevedere mezzi atti a memorizzare un archivio contenente i valori dei descrittori relativi a tutte le immagini memorizzate, essendo previsti mezzi atti a normalizzare i valori di detti descrittori mediante una funzione del tipo:

$$i'_n(m) = \frac{i_n(m)}{i_{n,max} - i_{n,min}} + \frac{i_{n,min}}{i_{n,min} - i_{n,max}}$$

in cui  $i_{n,min}$  e  $i_{n,max}$  sono rispettivamente il valore minimo e massimo, per ogni singolo descrittore  $n$ , fra tutti quelli delle lesioni acquisiti in precedenza.

4. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detti mezzi atti a riprendere immagini della lesione sono costituiti da una telecamera associata ad un illuminatore comprendente una sorgente di luce ed uno specchio rotante con griglia di diffrazione, essendo previsti mezzi atti a controllare le rotazioni di detto specchio per variare la lunghezza d'onda della luce, detta telecamera essendo provvista di sensori atti a riprendere un'immagine monocromatica sensibili a lunghezze d'onda della luce comprese fra 480 e 1000 nanometri e di sensori atti a riprendere un'immagine a colori della lesione.

5. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute secondo le rivendicazioni 3 e 4, caratterizzato dal fatto di prevedere mezzi atti a ricavare da dette immagini, per ciascuna lesione, almeno la dimensione, la variegatura, la riflettanza nella zona della luce visibile e all'infrarosso, la presenza di macchie scure e il rapporto fra la superficie delle aree scure e la rimanente parte della lesione.

6. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di

prevedere:

- mezzi atti a selezionare una lesione;
- mezzi atti a variare il valore di ciascun descrittore assegnandogli una serie di valori compresi entro un intervallo predeterminato, mantenendo fissi i valori di tutti gli altri descrittori;
- mezzi atti a fornire detti valori in ingresso alla rete neurale per generare un valore in uscita, mezzi atti a costruire una curva con detti valori in uscita;
- mezzi atti ad evidenziare su detta curva il punto corrispondente al valore effettivamente misurato dal descrittore rappresentato in detta curva; e
- mezzi atti a visualizzare su un grafico le intersezioni di detta curva con una retta rappresentante detto valore di soglia.

7. Apparecchio per la caratterizzazione di lesioni pigmentate della cute secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto di prevedere mezzi atti ad evidenziare su uno degli assi del grafico parametri geometrici quali la distanza fra detto valore di soglia e detto punto, e/o l'area sottesa dalla curva nella zona compresa fra detta soglia e detto punto, e a derivare da questa misura un valore indicativo dell'influenza sulla classificazione di una lesione in seguito alla variazione di uno dei descrittori.

Milano, 20 marzo 2003

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

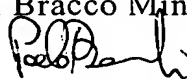
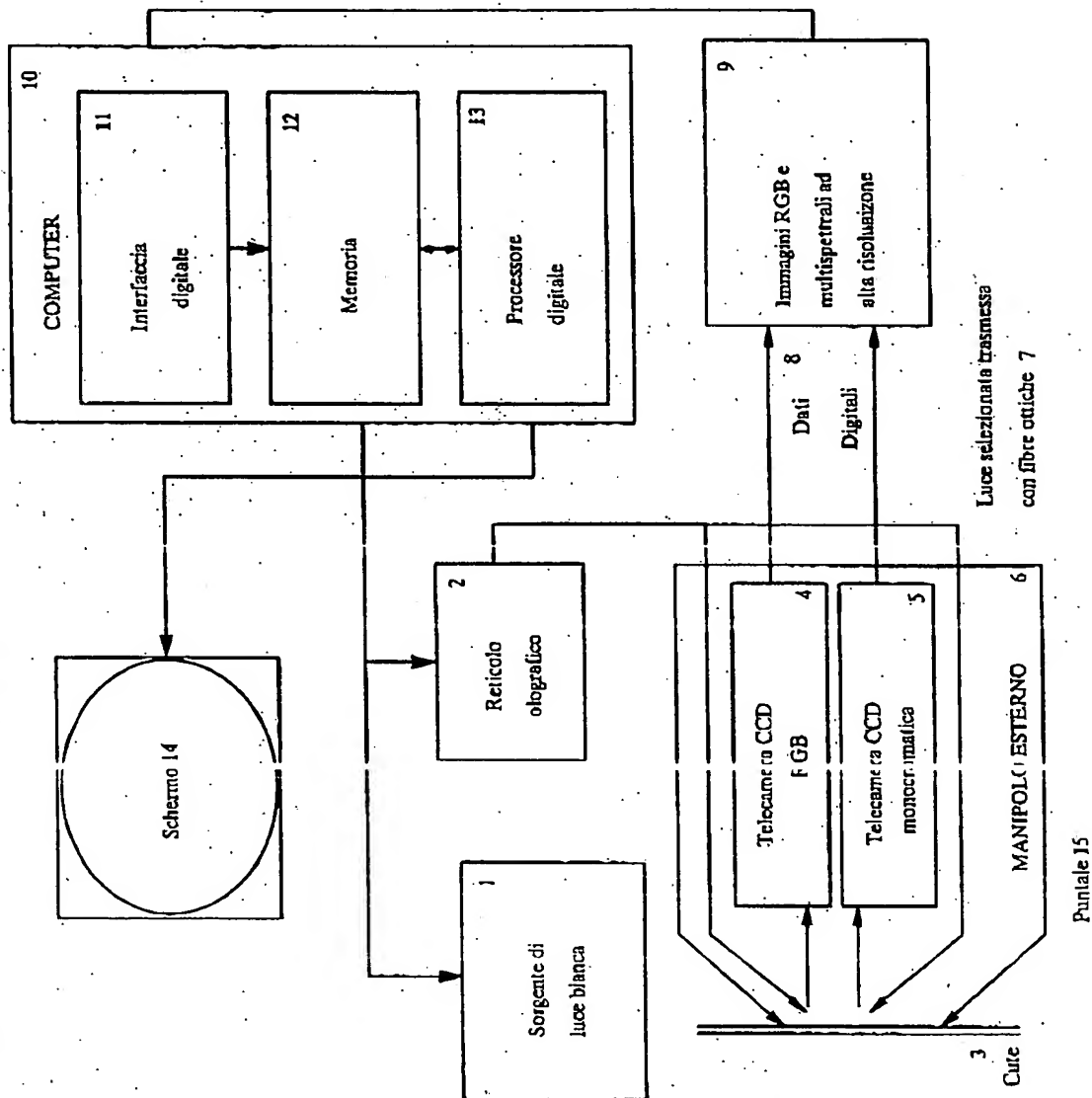


Figura 1: schema del sistema di acquisizione delle immagini digitali



MI 2003 A 000541

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*[Handwritten signature]*

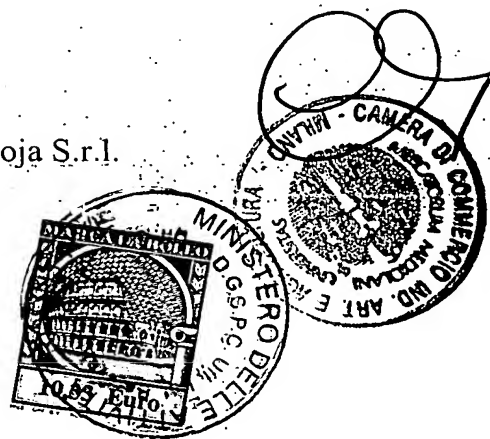
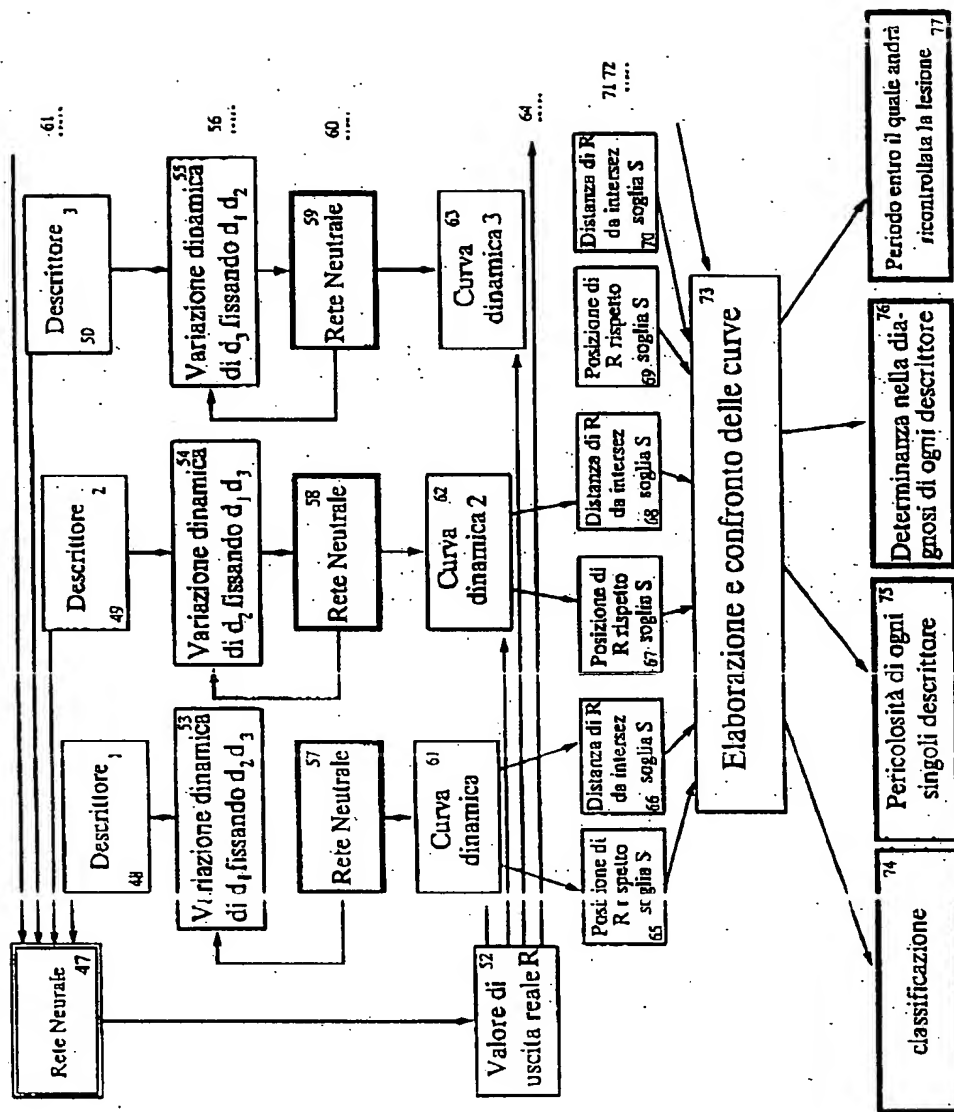




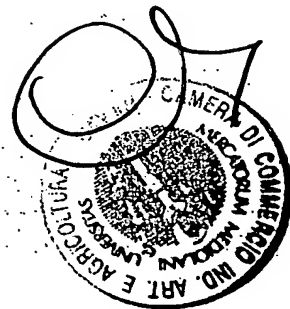
Figura 3: rappresentazione schematica del modello di analisi dinamica delle immagini



MI 2003 A 0 0 0 5 4 1

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*[Handwritten signature]*



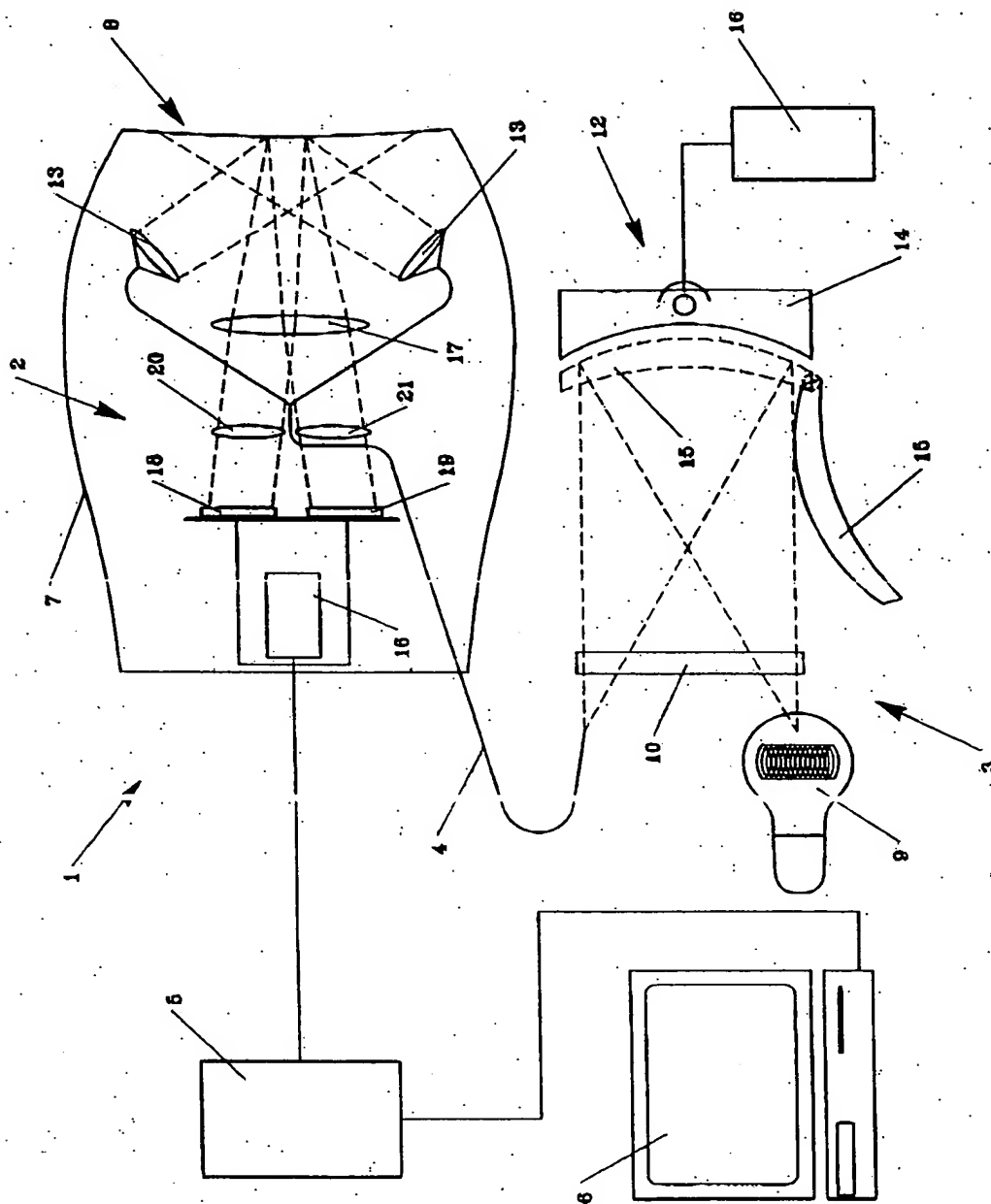
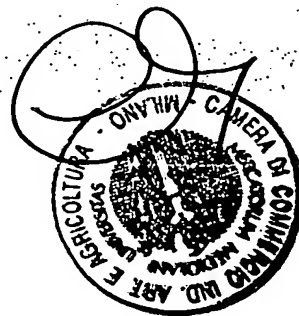


Fig. 4

MI 2003 A 0 0 0 5 4 1

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*Paul Banfi*





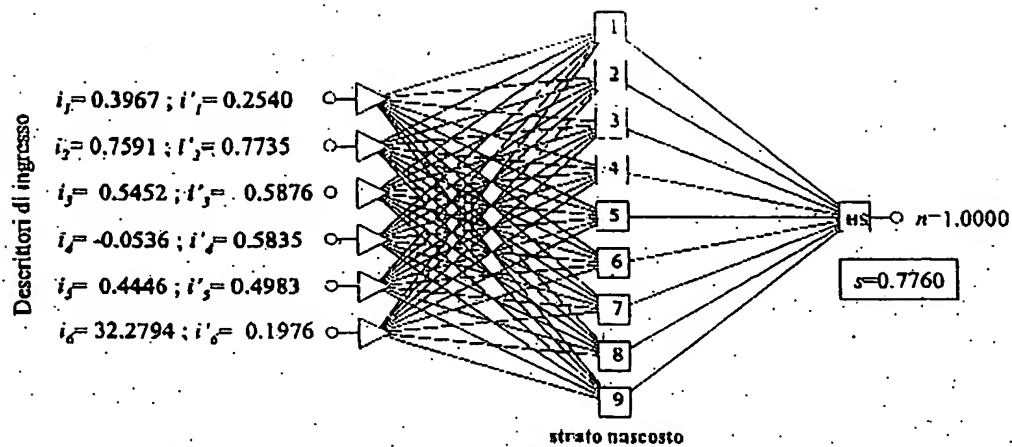


Figura 5: schema della rete neurale rappresentante anche i valori di ingresso  $i_1, i_2, \dots, i_6$ , gli stessi valori normalizzati  $i'_1, i'_2, \dots, i'_6$  ed il valore di uscita  $n$ ; il valore di soglia è  $s=0.7760$

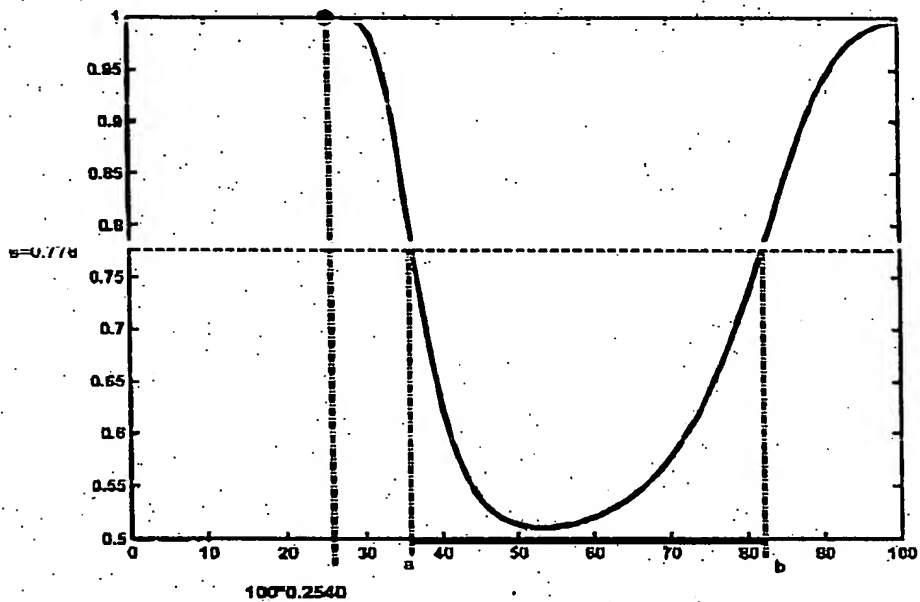
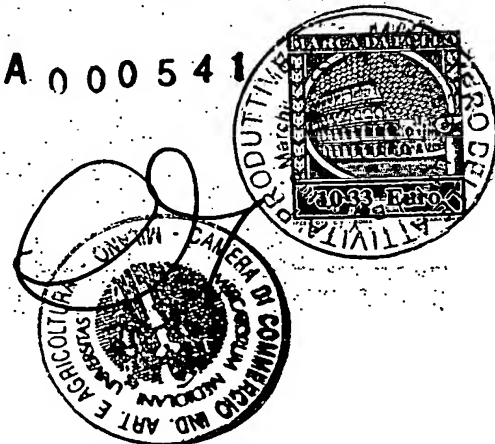


Figura 6: curva dinamica ottenuta variando  $i'$  tra 0 ed 1. I valori in ascissa sono moltiplicati per 100

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*Paolo*

MI 2003 A 000541



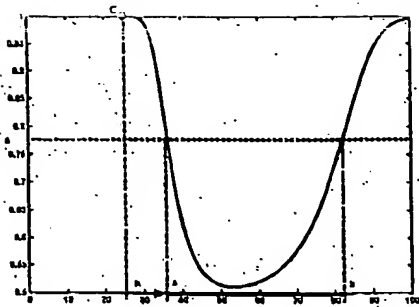


Fig. 7a: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_1$

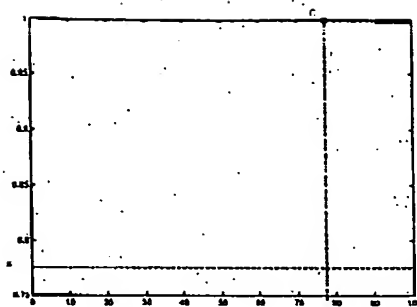


Fig. 7b: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_2$

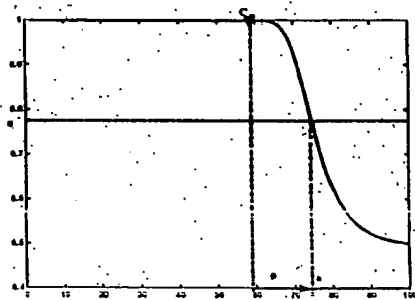


Fig. 7c: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_3$

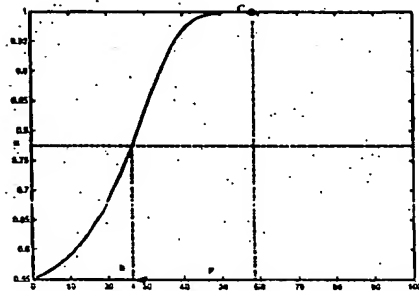


Fig. 7d: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_4$

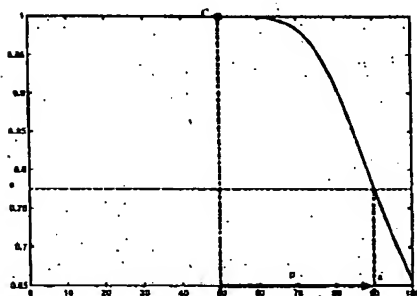


Fig. 7e: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_5$

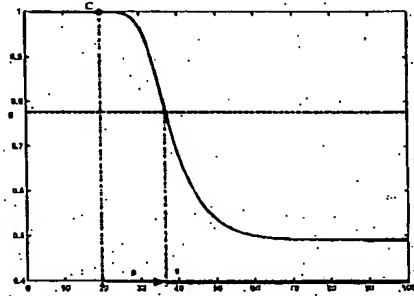
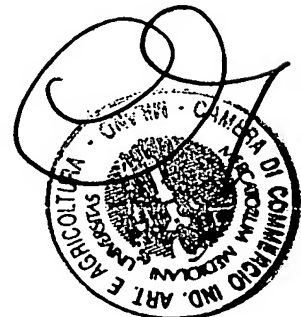


Fig. 7f: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_6$

MI 2003 A 0 0 0 5 4 1

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*BB*



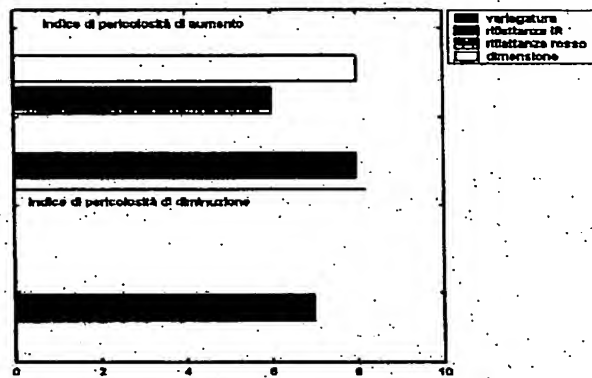


Figura 8: istogramma rappresentante i valori di pericolosità della lesione in esame.

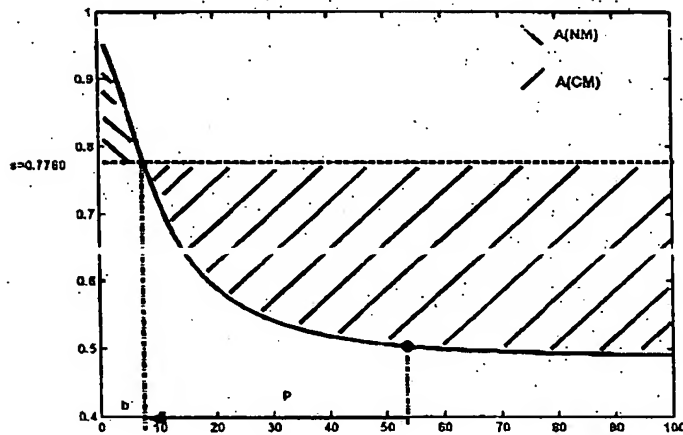
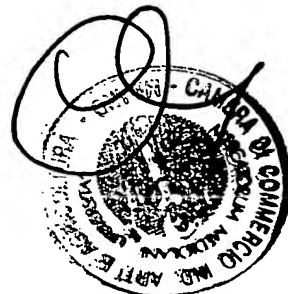


Figura 9: esempio di curva dinamica per una lesione classificata come melanoma;  $A(NM)$  e  $A(CM)$  rappresentano le aree circoscritte dalla curva dinamica e la retta orizzontale corrispondente al valore di soglia  $s$  della rete

MI 2003 A 0 00541

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*BBB*



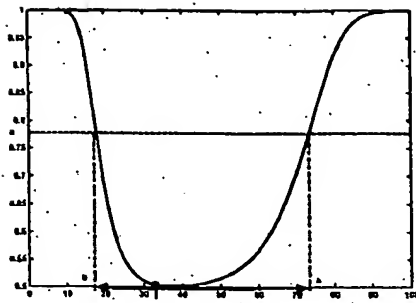


Fig. 10a: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_1$

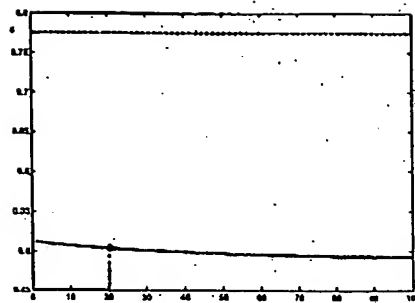


Fig. 10b: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_2$

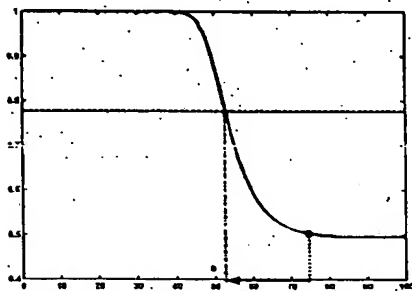


Fig. 10c: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_3$

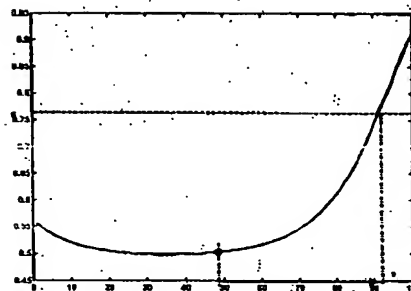


Fig. 10d: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_4$

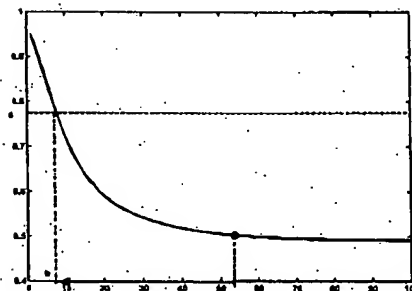


Fig. 10e: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_5$

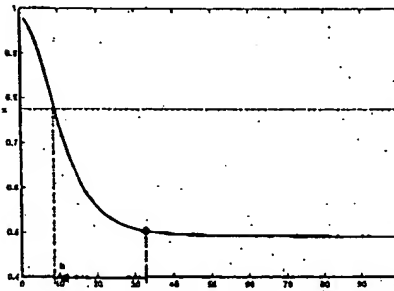
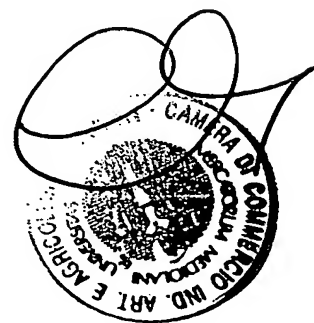


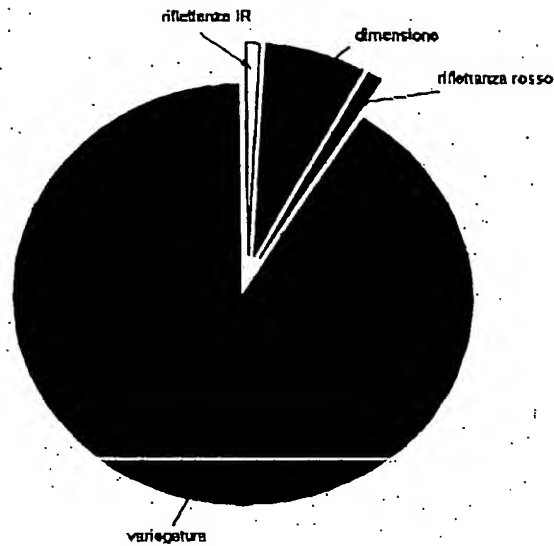
Fig. 10f: Curva dinamica ottenuta variando  $i'_6$

MI 2003 A 0 00541

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*Handwritten signature: PB*





**Figura 11:** esempio di distribuzione della determinanza per i diversi descrittori della lesione in esame.

$p_{aum}(1)=0.91$ ,  $p_{aum}(5)=0.05$ ,  $p_{aum}(6)=0.03$  (vedi figure 3a,c,i)

MI 2003 A n 00541

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*Handwritten signature of Paolo Banfi*

